

FARMORUBICINA®



Rx

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.

Không dùng quá liều đã được chỉ định.

Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

1. **TÊN SẢN PHẨM: FARMORUBICINA®**
2. **THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG**

Hoạt chất: Epirubicin hydroclorid.

Mỗi lọ Farmorubicina 10 mg chứa 10 mg epirubicin hydroclorid.

3. **DẠNG BÀO CHẾ**

Bột đông khô và dung môi pha dung dịch tiêm.

4. **ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG**

- 4.1. **Chỉ định điều trị**

Epirubicin được chỉ định điều trị trong các trường hợp sau:

- Ung thư tế bào bàng quang chuyển tiếp
- Ung thư vú giai đoạn sớm
- Ung thư vú di căn/tiến triển
- Ung thư dạ dày – thực quản
- Ung thư vùng đầu và cổ
- Ung thư tế bào gan nguyên phát
- Bệnh bạch cầu cấp
- Ung thư phổi không tế bào nhỏ
- Ung thư phổi tế bào nhỏ
- U lympho bào không Hodgkin

Handwritten signature

- U lympho bào Hodgkin
- Đa u tủy xương
- Ung thư buồng trứng
- Ung thư tụy
- Ung thư tiền liệt tuyến kháng hormon
- Ung thư trực tràng
- Sarcoma mô mềm và xương

4.2. Liều dùng và phương pháp sử dụng

Epirubicin thường dùng theo đường tiêm tĩnh mạch. Tiêm vào bàng quang sẽ có ích khi điều trị ung thư bề mặt bàng quang cũng như để dự phòng tái phát u sau khi cắt bỏ đoạn qua niệu đạo. Tiêm động mạch cũng được dùng để tạo tác dụng mạnh tại chỗ mà có thể giảm độc tính chung (xem Mục 4.4).

Tiêm tĩnh mạch

Tổng liều epirubicin cho mỗi chu kỳ có thể khác nhau do sử dụng trong từng chế độ điều trị riêng biệt (ví dụ: dùng đơn độc hay phối hợp với những thuốc gây độc tế bào khác) và còn tùy thuộc vào chỉ định.

Epirubicin nên được truyền tĩnh mạch trong ống cùng với dung dịch truyền tĩnh mạch chảy tự do (dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5%). Để giảm thiểu nguy cơ huyết khối hoặc thuốc thoát ra ngoài quanh tĩnh mạch, thời gian truyền thông thường từ 3 đến 20 phút, tùy thuộc vào liều lượng và thể tích dịch truyền. Khuyến cáo không tiêm trực tiếp nhanh cùng một lúc do có nguy cơ thuốc thoát mạch, có thể xảy ra ngay cả sau khi hút thử bơm tiêm và đã thấy máu chảy ngược vào (xem Mục 4.4).

Chế độ dùng liều khởi đầu chuẩn

Nếu dùng đơn độc, liều khởi đầu chuẩn của epirubicin trong mỗi chu kỳ cho người lớn là 60-120 mg/m² diện tích cơ thể. Liều khởi đầu khuyến cáo của epirubicin khi được dùng như một thành phần của điều trị hỗ trợ ở bệnh nhân ung thư vú có hạch nách là 100-120 mg/m². Tổng liều khởi đầu cho mỗi chu kỳ có thể dùng một lần hoặc chia ra trong 2-3 ngày liên tiếp. Trong điều kiện bệnh nhân hồi phục bình thường đối với độc tính do thuốc (đặc biệt khi suy tủy và viêm miệng), thì mỗi chu kỳ điều trị có thể lặp lại 3-4 tuần một lần. Nếu phối hợp epirubicin cùng những thuốc gây độc tế bào khác mà có tiềm năng gây độc tính gộp lên nhau, thì liều khuyến cáo cho mỗi chu kỳ cần được giảm theo từng trường hợp (xin tham khảo ở từng chỉ định riêng biệt).

Chế độ dùng liều khởi đầu cao

Liều khởi đầu cao của epirubicin có thể sử dụng để điều trị ung thư vú và ung thư phổi. Nếu dùng riêng rẽ, liều khởi đầu cao của epirubicin cho mỗi chu kỳ ở người lớn (tới 135 mg/m²) cần dùng vào ngày 1 hoặc chia nhiều liều và dùng vào những ngày 1-2-3, 3-4 tuần một lần. Khi điều trị phối hợp, khuyến cáo liều khởi đầu cao (tới 120 mg/m²) dùng vào ngày 1, 3-4 tuần một lần.

Handwritten signature

Điều chỉnh liều

Rối loạn chức năng thận

Vì chưa có khuyến cáo về liều lượng căn cứ vào các dữ liệu còn hạn chế ở bệnh nhân suy thận, nên cần cân nhắc dùng các liều khởi đầu thấp hơn cho bệnh suy thận nặng (creatinin huyết thanh > 5 mg/dL).

Rối loạn chức năng gan

Cần giảm liều cho bệnh nhân có các giá trị về sinh hóa như sau:

- Bilirubin 1,2-3 mg/dL hoặc AST tăng gấp 2-4 lần giới hạn trên của mức bình thường: cần dùng $\frac{1}{2}$ liều khởi đầu đã khuyến cáo.
- Bilirubin > 3 mg/dL hoặc AST cao hơn 4 lần giới hạn trên của mức bình thường: cần dùng $\frac{1}{4}$ liều khởi đầu đã khuyến cáo.

Những đối tượng đặc biệt khác

Nên cân nhắc dùng các liều khởi đầu thấp hơn hoặc dùng khoảng cách dài hơn giữa các chu kỳ khi dùng cho bệnh nhân có bệnh nặng hoặc bệnh nhân có thâm nhiễm tân sinh ở tủy xương (xem Mục 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). Với người cao tuổi, nên dùng các chế độ và liều chuẩn ban đầu.

Truyền nhỏ giọt vào bàng quang

Epirubicin nên được truyền nhỏ giọt qua ống thông và giữ trong bàng quang trong 1 giờ. Khi truyền như vậy, bệnh nhân cần được quay vòng để đảm bảo là niêm mạc bàng quang của khung chậu có thể tiếp xúc tối đa với dung dịch thuốc. Để tránh thuốc bị pha loãng bởi nước tiểu, bệnh nhân cần được chỉ dẫn không uống bất kỳ chất lỏng nào trong vòng 12 giờ trước khi truyền. Cũng cần dặn dò bệnh nhân tiểu tiện vào cuối thời gian truyền thuốc. Cách truyền thuốc vào bàng quang không thích hợp để điều trị các u xâm lấn đã xâm nhập vào phần cơ của thành bàng quang.

Các u bàng quang ở bề mặt

Truyền liều đơn: Khuyến cáo truyền liều đơn 80-100 mg ngay lập tức sau khi cắt đoạn niệu đạo [transurethral resection (TUR)].

Liệu trình 4-8 tuần, tiếp sau đó là truyền hàng tháng: Khuyến cáo truyền 8 tuần, mỗi tuần một lần 50 mg (trong 25-50 mL dung dịch nước muối), bắt đầu 2-7 ngày sau khi cắt đoạn niệu đạo (TUR). Nếu gặp độc tính tại chỗ (viêm bàng quang do hóa chất), thì cần giảm liều xuống 30 mg. Bệnh nhân có thể điều trị 4 tuần, mỗi tuần một lần 50 mg, tiếp đó truyền thuốc một tháng 1 lần trong 11 tháng với cùng liều lượng trên.

Truyền vào động mạch

Bệnh nhân bị ung thư biểu mô tế bào gan có thể được truyền một liều bolus vào động mạch chính của gan với các liều từ 60-90 mg/m² với các khoảng cách là 3 tuần tới 3 tháng hoặc với các liều từ 40 tới 60 mg/m² trong các chu kỳ 4 tuần.

4.3. Chống chỉ định

NAS

Mẫn cảm với epirubicin hoặc với các thành phần khác của thuốc, với các anthracyclin hoặc anthracendion khác.

- Phụ nữ cho con bú

Dùng đường tĩnh mạch: chống chỉ định trong những trường hợp sau:

- Suy tủy kéo dài
- Suy gan nghiêm trọng
- Suy cơ tim nặng
- Bệnh cơ tim
- Nhồi máu cơ tim gần đây
- Loạn nhịp tim nghiêm trọng
- Trước đây có điều trị với các liều tích lũy tối đa của epirubicin và/hoặc của các anthracyclin và anthracendion khác (xem Mục 4.4).
- Bệnh nhân bị nhiễm trùng cấp toàn thân
- Đau thắt ngực không ổn định

Theo đường tiêm bằng quang, chống chỉ định khi:

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu
- Viêm bàng quang
- Tiểu ra máu
- Có khối u xâm lấn thâm nhập vào bàng quang
- Không thể đặt được ống thông tiểu

4.4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Cảnh báo và thận trọng chung

Chỉ dùng epirubicin dưới sự giám sát chặt chẽ của thầy thuốc chuyên khoa có kinh nghiệm dùng các thuốc gây độc tế bào.

Bệnh nhân cần phục hồi khỏi các độc tính cấp (như viêm miệng, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và nhiễm khuẩn lan tỏa) gặp ở lần điều trị trước đó với các thuốc gây độc tế bào trước khi khởi đầu dùng epirubicin.

Khi dùng các liều cao của epirubicin (ví dụ $\geq 90 \text{ mg/m}^2$; 3-4 tuần một lần) sẽ gây nên các tác dụng không mong muốn tương tự như với các liều chuẩn ($< 90 \text{ mg/m}^2$; 3-4 tuần một lần), độ nghiêm trọng của giảm bạch cầu trung tính và viêm miệng/viêm niêm mạc có thể tăng lên. Khi điều trị với liều cao epirubicin cần lưu ý đặc biệt vì có thể gặp các biến chứng do suy tủy nghiêm trọng.

Chức năng tim

Độc tính với tim cũng là một nguy cơ khi điều trị bằng anthracyclin, có thể biểu hiện bởi các hiện tượng đến sớm (cấp tính) hoặc muộn (đến chậm).

Các hiện tượng đến sớm (cấp tính): Độc tính sớm với tim của epirubicin gồm chủ yếu nhịp xoang nhanh và/hoặc các bất thường trong điện tâm đồ (ECG) như thay đổi sóng ST-T không đặc hiệu. Loạn nhịp nhanh, bao gồm co sớm tâm thất, nhịp thất nhanh và nhịp tim chậm, cũng như block nhĩ-thất và block nhánh cũng đã xảy ra. Những tác dụng không mong muốn nêu trên thường không tiên đoán sự phát triển tiếp theo của độc tính đến muộn với tim và hiếm khi có tầm quan trọng trong lâm sàng và thường không cần phải cân nhắc ngừng dùng epirubicin.

Các hiện tượng đến muộn: Độc tính muộn trên tim thường xuất hiện muộn trong quá trình dùng epirubicin hoặc trong vòng 2-3 tháng sau khi đã kết thúc điều trị, nhưng cũng đã gặp các hiện tượng xuất hiện muộn hơn (sau vài tháng tới nhiều năm sau khi kết thúc điều trị). Bệnh cơ tim đến muộn được biểu hiện bằng giảm phân suất tổng máu ở tâm thất trái (LVEF) và/hoặc các dấu hiệu và triệu chứng của suy tim sung huyết (CHF) như khó thở, phù phổi, phù do tư thế, tim to và gan to, giảm nước tiểu, cổ trướng, tràn dịch màng phổi và nhịp tiếng ngựa phi. Suy tim sung huyết đe dọa tính mạng là dạng nghiêm trọng nhất của bệnh cơ tim do anthracyclin và là biểu hiện độc tính tích lũy do liều dùng của thuốc.

Nguy cơ phát triển suy tim sung huyết tăng nhanh khi tăng tổng liều tích lũy của epirubicin lên quá 900 mg/m²; chỉ được phép dùng quá liều tích lũy này với sự thận trọng cao nhất (xem Mục 5.1).

Cần đánh giá chức năng tim trước khi dùng epirubicin cho bệnh nhân và phải theo dõi suốt quá trình điều trị để giảm thiểu nguy cơ suy tim nặng. Nguy cơ này có thể giảm nhờ theo dõi đều đặn phân suất tổng máu thất trái trong quá trình điều trị và ngừng dùng ngay epirubicin khi gặp các dấu hiệu đầu tiên về suy chức năng tim. Phương pháp định lượng thích hợp để đánh giá liên tục chức năng tim (đánh giá phân suất tổng máu thất trái) bao gồm phương pháp chụp mạch phóng xạ hạt nhân nhiều cổng (MUGA) hoặc chụp siêu âm tim (ECHO). Cần đánh giá tim ở mức cơ bản bằng ECG và chụp MUGA hoặc ECHO, đặc biệt ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tăng độc tính với tim. Cần tiến hành xác định nhắc lại MUGA hoặc ECHO của phân suất tổng máu thất trái, đặc biệt khi dùng các liều tích lũy và liều cao hơn của anthracyclin. Kỹ thuật sử dụng để đánh giá cần nhất quán trong suốt thời kỳ theo dõi.

Để ngăn ngừa nguy cơ bệnh cơ tim, thì liều tích lũy 900 mg/m² của epirubicin chỉ được phép vượt quá với sự thận trọng tối đa.

Các yếu tố nguy cơ về độc tính với tim bao gồm bệnh tim mạch hoạt động hoặc tiềm ẩn, trước hoặc cùng với xạ trị ở vùng trung thất/quanh tim, điều trị trước đó với các anthracyclin hoặc anthracendion khác và phối hợp với các thuốc khác có khả năng ức chế sự co bóp tim hoặc các thuốc có độc với tim (ví dụ trastuzumab). Không nên chỉ định dùng các anthracyclin bao gồm cả epirubicin phối hợp với các thuốc khác gây độc tính với tim trừ khi có kiểm soát chặt chẽ chức năng tim của những bệnh nhân này (xem mục 4.5). Bệnh nhân dùng anthracyclin sau khi ngừng trị liệu với các thuốc gây độc tính với tim, đặc biệt

với những thuốc mà thời gian bán thải dài như trastuzumab, có thể có nguy cơ tăng độc tính với tim. Thời gian bán thải được báo cáo của trastuzumab là khoảng 28 - 38 ngày và có thể vẫn còn trong hệ tuần hoàn tới 27 tuần. Vì vậy khi có thể bác sĩ cần tránh điều trị bằng anthracyclin tới 27 tuần sau khi ngừng dùng trastuzumab. Nếu bệnh nhân dùng các anthracyclin trước thời gian này, khuyến cáo phải giám sát chức năng tim của bệnh nhân.

Theo dõi chức năng tim phải đặc biệt chặt chẽ ở bệnh nhân dùng các liều tích lũy cao và ở người có những yếu tố nguy cơ. Tuy nhiên, độc tính với tim của epirubicin có thể gặp với các liều tích lũy thấp hơn mà không có mặt các yếu tố nguy cơ với tim.

Có thể có hiệp đồng cộng về độc tính của epirubicin với những anthracyclin hoặc anthracendion khác.

Độc tính về huyết học

Cũng như với những chất gây độc tế bào khác, epirubicin có thể gây suy tủy. Các chỉ số về huyết học cần được đánh giá trước và trong mỗi chu kỳ dùng epirubicin, bao gồm đếm phân biệt bạch cầu (WBC). Biểu hiện nổi bật của độc tính về huyết học của epirubicin là giảm bạch cầu phụ thuộc liều có hồi phục và/hoặc giảm bạch cầu hạt (giảm bạch cầu trung tính), đó là độc tính cấp phụ thuộc liều và hay gặp nhất đối với thuốc này. Giảm bạch cầu và giảm bạch cầu trung tính thường sẽ nghiêm trọng hơn mỗi khi dùng liều cao, đạt mức thấp nhất trong nhiều trường hợp giữa các ngày 10 và 14 sau khi dùng thuốc; hiện tượng này thường là thoáng qua và trong phần lớn các trường hợp số lượng bạch cầu/bạch cầu trung tính sẽ quay trở lại giá trị bình thường từ ngày 21. Cũng có thể gặp giảm tiểu cầu và thiếu máu. Các hậu quả lâm sàng của suy tủy nghiêm trọng bao gồm sốt, nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết, choáng nhiễm khuẩn, xuất huyết, thiếu oxy mô hoặc tử vong.

Bệnh bạch cầu thứ phát

Bệnh bạch cầu thứ phát, có kèm hoặc không kèm giai đoạn tiền bệnh bạch cầu, đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng các anthracyclin, bao gồm epirubicin. Bệnh bạch cầu thứ phát thường gặp hơn khi các thuốc này dùng phối hợp với các thuốc chống ung thư gây hư hại ADN, hoặc khi bệnh nhân đã được điều trị trước đó với các thuốc gây độc tế bào, hoặc khi có tăng dần các liều của anthracyclin. Những bệnh bạch cầu này có thể có thời kỳ tiềm tàng 1-3 năm (xem Mục 5.1).

Tiêu hóa

Epirubicin gây nôn. Thường gặp viêm niêm mạc/viêm miệng sớm sau khi dùng thuốc và nếu nghiêm trọng, trong vòng vài ngày có thể tiến triển thành loét niêm mạc. Hầu hết bệnh nhân phục hồi được khỏi tác dụng không mong muốn này trong tuần điều trị thứ 3.

Chức năng gan

Đường đào thải chính của epirubicin là qua hệ gan-mật. Cần đánh giá nồng độ bilirubin toàn phần và AST trong huyết thanh trước và trong quá trình điều trị với epirubicin. Bệnh nhân có bilirubin hoặc AST tăng cao có thể gặp tình trạng giảm tốc độ thanh thải của thuốc và tăng độc tính chung. Cần dùng các liều thấp

17A2

hơn cho các đối tượng này (xem Mục 4.2 và Mục 5.2). Bệnh nhân có tổn thương gan nghiêm trọng thì không nên dùng epirubicin (xem Mục 4.3).

Chức năng thận

Cần đánh giá creatinin huyết thanh trước và trong thời kỳ điều trị. Cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân có creatinin huyết thanh > 5 mg/dL (xem Mục 4.2).

Tác dụng tại nơi tiêm

Xơ cứng tĩnh mạch có thể xảy ra khi tiêm vào mạch máu nhỏ hoặc khi tiêm nhiều lần liên tiếp vào cùng một tĩnh mạch. Nếu tuân thủ các quy trình dùng thuốc có thể giảm thiểu nguy cơ viêm tĩnh mạch/huyết khối viêm tĩnh mạch tại nơi tiêm (xem Mục 4.2).

Thoát mạch

Khi tiêm tĩnh mạch, epirubicin có thể thoát ra ngoài mạch gây đau tại chỗ, tổn thương nặng ở mô (phồng rộp, viêm mô nghiêm trọng) và hoại tử. Nếu khi tiêm tĩnh mạch epirubicin mà gặp những dấu hiệu hoặc triệu chứng thoát mạch thì phải ngừng truyền thuốc ngay lập tức.

Các thân trong khác

Cũng như với những thuốc gây độc tế bào khác, hiện tượng huyết khối viêm tĩnh mạch và huyết khối tắc mạch, bao gồm tắc mạch phổi (một số trường hợp tử vong) đã gặp ngẫu nhiên khi dùng epirubicin.

Hội chứng phân giải khối u

Epirubicin có thể gây tăng acid uric máu do dị hóa mạnh purin, kéo theo phân giải nhanh các tế bào ung thư do dùng thuốc (hội chứng phân giải khối u). Sau khi khởi đầu điều trị, cần đánh giá hàm lượng acid uric, kali, calci phosphat và creatinin trong máu. Tiếp nước, kiểm tra hóa nước tiểu và dự phòng bằng allopurinol để ngăn ngừa tăng acid uric máu có thể làm giảm thiểu các biến chứng của hội chứng phân giải khối u.

Tác động ức chế miễn dịch/Tăng khả năng bị nhiễm khuẩn

Chỉ định vắc xin sống hoặc vắc xin sống giảm độc lực cho những bệnh nhân không có khả năng miễn dịch do điều trị bằng hóa trị liệu bao gồm cả epirubicin có thể gây nhiễm khuẩn nghiêm trọng hoặc tử vong do nhiễm khuẩn. Tiêm phòng bằng vắc xin sống cần tránh ở những bệnh nhân đang điều trị bằng epirubicin. Có thể dùng vắc xin bất hoạt, tuy nhiên, đáp ứng với những vắc xin như vậy có thể giảm.

Cảnh báo và thận trọng bổ sung cho các đường dùng khác

Đường tiêm vào bàng quang: Dùng epirubicin theo đường này có thể gây các triệu chứng của viêm bàng quang do hóa chất (như khó tiểu tiện, tiểu nhiều, tiểu đêm, tiểu són, nước tiểu có máu, khó chịu ở bàng quang, hoại tử ở thành bàng quang) và co thắt bàng quang. Cần lưu ý đặc biệt tới vấn đề đặt ống thông (ví dụ tắc niệu đạo do các khối u trong bàng quang có kích thước lớn).

Đường tiêm động mạch: Tiêm epirubicin vào động mạch (điều trị tại chỗ hoặc điều trị vùng gây tắc động mạch, dùng trong ung thư biểu mô tế bào gan hoặc di căn gan) có thể gây các hiện tượng tại chỗ hoặc ở một vùng (bên cạnh các độc tính toàn thân tương tự như các độc tính quan sát thấy sau khi dùng epirubicin

đường tĩnh mạch) bao gồm loét dạ dày-tá tràng (có thể do thuốc trào ngược vào động mạch dạ dày) và làm hẹp ống mật do viêm đường mật xơ cứng do thuốc. Chỉ định đường tiêm động mạch có thể gây hoại tử lan rộng của mô được truyền.

4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Epirubicin thường được dùng cùng các thuốc gây độc tế bào khác. Hiệp đồng về độc tính có thể gặp đặc biệt ở tủy xương/huyết học và các tác dụng phụ trên ống tiêu hóa (xem Mục 4.4). Cần theo dõi chức năng tim trong suốt quá trình điều trị nếu phối hợp epirubicin trong hóa trị liệu cùng với các thuốc có tiềm năng gây độc tính với tim cũng như khi phối hợp với các chất có tác động lên tim (ví dụ: thuốc chẹn kênh calci).

Epirubicin chuyển hóa mạnh qua gan. Khi phối hợp với các thuốc khác mà làm thay đổi chức năng gan thì có thể tác động tới chuyển hóa, dược động học, hiệu lực điều trị và/hoặc độc tính của epirubicin (xem Mục 4.4).

Cimetidin làm tăng AUC của epirubicin lên 50% và cần ngừng dùng cimetidin khi đang điều trị với epirubicin.

Nếu dùng paclitaxel trước epirubicin, thì paclitaxel có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của epirubicin và của các chất chuyển hóa của thuốc này, tuy nhiên các chất chuyển hóa không có độc tính mà cũng không còn hoạt tính. Dùng phối hợp epirubicin với paclitaxel hoặc docetaxel không gây ảnh hưởng tới dược động học của epirubicin, nếu dùng epirubicin trước taxan.

4.6. Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú

(Xem Mục 5.3. Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng)

Ảnh hưởng tới khả năng sinh sản

Epirubicin có thể làm tổn thương nhiễm sắc thể trong tinh trùng của người. Nam giới dùng epirubicin cần có các biện pháp ngừa thai hữu hiệu.

Epirubicin có thể gây vô kinh hoặc mãn kinh sớm ở phụ nữ tiền mãn kinh.

Phụ nữ có thai

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ cần được cảnh báo không nên mang thai trong quá trình điều trị và nên áp dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả.

Dữ liệu thực nghiệm trên động vật cho thấy epirubicin có thể gây rủi ro cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Nếu dùng epirubicin khi mang thai hoặc có thai khi đang trong thời kỳ dùng thuốc này, thì bệnh nhân cần được cảnh báo về những nguy cơ tiềm ẩn có thể xảy ra cho thai nhi.

Chưa có những nghiên cứu trên người mang thai. Chỉ dùng epirubicin trong thai kỳ khi lợi ích cho mẹ vượt trội so với nguy cơ cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ sự bài tiết của epirubicin qua sữa mẹ. Vì rằng có nhiều thuốc, bao gồm các anthracyclin khác, cũng bài tiết qua sữa mẹ và vì có khả năng gây ra các tác

Handwritten signature

dùng không mong muốn cho trẻ bú mẹ khi mẹ dùng epirubicin, cho nên cần ngừng cho con bú trong suốt thời kỳ người mẹ đang dùng thuốc.

4.7. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có báo cáo về tác dụng không mong muốn đặc biệt liên quan đến việc ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, các thầy thuốc cần khuyến cáo cho bệnh nhân tránh các hoạt động trên nếu tình trạng của bệnh nhân (mất nước, chóng mặt) cho thấy cần phải thận trọng khi gặp các biến cố này.

4.8. Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được quan sát thấy và báo cáo trong suốt thời gian điều trị với epirubicin với tần suất sau đây: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1,000$ đến $\leq 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10,000$ to $\leq 1/1,000$); rất hiếm gặp ($\leq 1/10,000$), không rõ (không thể ước lượng được từ dữ liệu có sẵn).

Hơn 10% bệnh nhân được điều trị có thể xuất hiện các tác dụng không mong muốn. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là ức chế tủy xương, tác dụng phụ đường tiêu hóa, biếng ăn, rụng tóc, nhiễm khuẩn.

Phân loại theo hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Thường gặp	Nhiễm khuẩn
	Không rõ	Sốc nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi
U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)	Hiếm gặp	Ung thư bạch cầu dòng lympho bào cấp tính, ung thư bạch cầu cấp thể tủy
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Ức chế tủy xương (giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt và giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu và giảm bạch cầu trung tính có sốt)
	Ít gặp	Giảm tiểu cầu
	Không rõ	Xuất huyết và thiếu oxy ở các mô do tủy xương bị ức chế.
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Sốc phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Biếng ăn, mất nước
	Hiếm gặp	Tăng acid uric huyết (xem mục 4.4)
Rối loạn hệ thần kinh	Hiếm gặp	Chóng mặt
Rối loạn mắt	Không rõ	Viêm kết mạc, viêm giác mạc
Rối loạn tim	Hiếm gặp	Suy tim sung huyết, (khó thở; phù, gan to, cổ trướng, phù phổi, tràn dịch màng phổi, nhịp tim nhanh) nhiễm độc tim (ví dụ: điện tâm đồ bất thường, loạn nhịp tim, bệnh cơ tim), nhịp nhanh thất, nhịp tim chậm, block nhĩ thất, block nhánh.
Rối loạn mạch	Thường gặp	Nóng bừng, nóng đỏ bừng
	Ít gặp	Viêm tĩnh mạch, viêm tắc tĩnh mạch
	Không rõ	Sốc, huyết khối tắc mạch, bao gồm tắc mạch phổi
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	Viêm niêm mạc, viêm thực quản, viêm miệng, nôn mửa,

		tiêu chảy, buồn nôn
Rối loạn da và các mô dưới da	Rất thường gặp	Rụng tóc
	Hiếm gặp	Mề đay
	Không rõ	Nhiễm độc cục bộ, phát ban, ngứa, thay đổi da, ban đỏ, đỏ bừng, tăng sắc tố da và móng, nhạy cảm với ánh sáng, quá mẫn với chiếu xạ da (phản ứng radiation-recall)
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất thường gặp	Nước tiểu có màu đỏ sau khi dùng từ 1 đến 2 ngày
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Hiếm gặp	Mất kinh, mất tinh trùng
Rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc	Thường gặp	Ban đỏ trên da tại nơi truyền thuốc
	Hiếm gặp	Mệt mỏi, suy nhược, sốt, ớn lạnh
Xét nghiệm	Hiếm gặp	Thay đổi nồng độ transaminase
	Không rõ	Giảm phân suất tổng máu ở tâm thất trái không triệu chứng
Tổn thương, nhiễm độc và biến chứng do thủ thuật	Thường gặp	Viêm bàng quang do hóa chất, đôi khi xuất huyết, đã được quan sát thấy sau khi tiêm bàng quang (xem mục 4.4).

Dùng qua bàng quang:

Vì chỉ có một lượng nhỏ hoạt chất được tái hấp thu sau khi truyền thuốc qua bàng quang, hiếm gặp các tác dụng không mong muốn toàn thân nặng cũng như phản ứng dị ứng. Các phản ứng cục bộ như cảm giác nóng rát và tiểu tiện thường xuyên (tiểu nhất) thường hay được báo cáo. Đôi khi, viêm bàng quang do vi khuẩn hoặc hóa chất được báo cáo (xem mục 4.4). Phần lớn những tác dụng không mong muốn của thuốc này là hồi phục được.

Báo cáo tác dụng không mong muốn nghi ngờ

Báo cáo tác dụng không mong muốn nghi ngờ sau khi lưu hành thuốc là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi tỷ lệ lợi ích/ nguy cơ khi sử dụng thuốc.

4.9. Quá liều

Quá liều cấp tính với epirubicin gây suy tủy nghiêm trọng (thường là giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu), độc tính trên đường tiêu hóa (thường gặp viêm niêm mạc) và các biến chứng cấp tính ở tim. Suy tim tiềm ẩn đã được quan sát thấy khi dùng anthracyclin nhiều tháng đến nhiều năm sau khi kết thúc quá trình điều trị (xem mục 4.4). Bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ. Nếu xảy ra dấu hiệu suy tim, bệnh nhân cần được điều trị theo hướng dẫn thông thường.

Điều trị: giảm triệu chứng. Epirubicin không thể được loại bỏ bằng thẩm tách máu.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

5.1. Các đặc tính dược lực học

Epirubicin là chất gây độc tế bào nhóm anthracyclin. Mặc dầu đã biết là các anthracyclin có thể tương tác với một số các chức năng hóa sinh và sinh học trong các tế bào có nhân điển hình, nhưng vẫn chưa biết chính xác về cơ chế gây độc tế bào và/hoặc đặc tính chống tăng sinh của epirubicin.

Epirubicin tạo phức với ADN nhờ xen vào các vòng trên mặt phẳng giữa các cặp base nucleotid, do đó ức chế được acid nucleic (ADN và ARN) và ức chế sự tổng hợp protein. Sự xâm nhập này kích hoạt sự phân tách ADN xúc tác bởi topoisomerase II, gây ra hoạt tính diệt tế bào. Epirubicin cũng ức chế hoạt tính của ADN-helicase, giúp ngăn ngừa sự phân tách chuỗi kép ADN bởi enzym và tương tác với sự nhân đôi và phiên mã. Epirubicin cũng tham gia các phản ứng oxy hóa-khử, qua việc làm sinh ra các gốc tự do gây độc tế bào. Tác dụng chống tăng sinh và gây độc tế bào của epirubicin được cho là kết quả của các cơ chế nêu trên hoặc có thể có các cơ chế khác nữa.

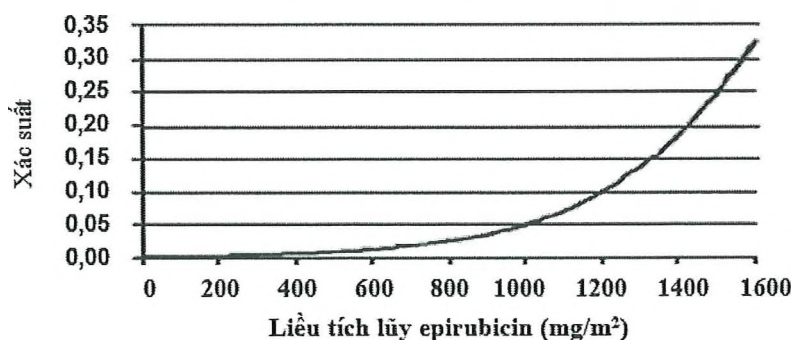
Trong nghiên cứu *in vitro*, epirubicin có tác dụng gây độc tế bào trên một số dòng tế bào người và tế bào chuột đã xác định và các dòng tế bào nguyên khởi nuôi cấy của các khối u ở người. Epirubicin cũng có tác dụng trên *in vivo* để chống một số khối u ở chuột, chống các miếng ghép dị loại lấy từ người ghép cho chuột đã cắt bỏ tuyến ức, kể cả các miếng ghép lấy từ khối u ung thư vú.

Chức năng tim

Trong một khảo sát hồi cứu, bao gồm 9144 bệnh nhân, đa số có khối u cứng ở giai đoạn tiến triển, xác suất xuất hiện suy tim sung huyết (CHF) tăng lên khi tăng liều tích lũy epirubicin (Hình 5). Ở bệnh nhân được điều trị bằng epirubicin, ước tính nguy cơ xuất hiện CHF có bằng chứng trên lâm sàng là 0,9% ở liều tích lũy là 550 mg/m², 1,6% ở liều 700 mg/m², và 3,3% ở liều 900 mg/m². Trong điều trị hỗ trợ cho ung thư vú, liều tích lũy tối đa đã dùng trong các thử nghiệm lâm sàng là 720 mg/m². Nguy cơ xuất hiện CHF trong trường hợp không có các yếu tố nguy cơ với tim khác tăng mạnh sau khi dùng liều tích lũy epirubicin là 900 mg/m².

Hình 1. Nguy cơ CHF ở 9144 Bệnh nhân với Epirubicin

Nguy cơ suy tim sung huyết (CHF) ở 9144 bệnh nhân được điều trị bằng epirubicin



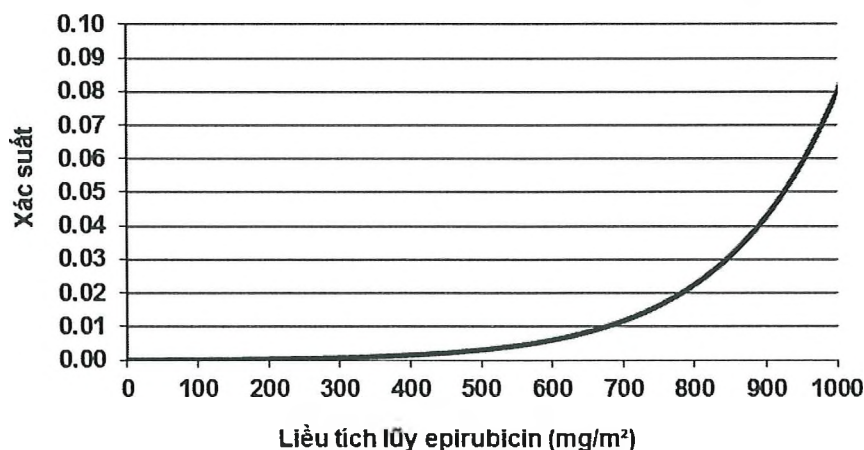
Trong một khảo sát hồi cứu khác trên 469 bệnh nhân được điều trị bằng epirubicin với ung thư vú di căn hoặc giai đoạn sớm, nguy cơ CHF được báo cáo tương đương với kết quả quan sát được ở nghiên cứu lớn hơn trên hơn 9000 bệnh nhân.

Bệnh bạch cầu (leukemia) thứ phát

Một phân tích trên 7110 bệnh nhân điều trị hỗ trợ với epirubicin như một thành phần của các phác đồ đa hóa trị liệu cho ung thư vú giai đoạn sớm trong các thử

nghiệm lâm sàng có đối chứng, cho thấy nguy cơ tích lũy của bệnh bạch cầu cấp tính thể tủy thứ phát hoặc hội chứng loạn sản tủy (AML/MDS) là khoảng 0,27% (ước tính 95% CI, 0,14-0,40) sau 3 năm, 0,46% (ước tính 95% CI, 0,28-0,65) sau 5 năm và 0,55% (ước tính 95% CI, 0,33-0,78) sau 8 năm. Nguy cơ xuất hiện AML/MDS tăng lên khi liều lượng tích lũy epirubicin tăng lên như trình bày trong Hình 6.

Hình 2. Nguy cơ AML/MDS trên 7110 bệnh nhân điều trị với Epirubicin



Tỉ lệ AML/MDS tăng theo liều epirubicin trong mỗi chu kỳ, và liều tích lũy. Ví dụ như, trong thử nghiệm MA-5, ở bệnh nhân nhận liều cao epirubicin (120 mg/m^2), tỉ lệ mắc mới AML/MDS là 1,1% trong vòng 5 năm và không có thêm ca mới nào trong 5 năm theo dõi tiếp theo (năm thứ 6-10).

Xác suất tích lũy xuất hiện AML/MDS đặc biệt tăng lên ở những bệnh nhân điều trị liều cao hơn liều tích lũy tối đa được khuyến cáo của epirubicin (720 mg/m^2) hoặc cyclophosphamid (6.300 mg/m^2), như thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 1. Xác suất tích lũy xuất hiện AML/MDS trong tương quan với liều tích lũy của epirubicin và cyclophosphamid

Số năm tính từ khi bắt đầu điều trị	Xác suất tích lũy xuất hiện AML/MDS % (95% CI)			
	Liều tích lũy cyclophosphamid $\leq 6.300 \text{ mg/m}^2$		Liều tích lũy cyclophosphamid $> 6.300 \text{ mg/m}^2$	
	Liều tích lũy epirubicin $\leq 720 \text{ mg/m}^2$ N=4760	Liều tích lũy epirubicin $> 720 \text{ mg/m}^2$ N=111	Liều tích lũy epirubicin $\leq 720 \text{ mg/m}^2$ N=890	Liều tích lũy epirubicin $> 720 \text{ mg/m}^2$ N=261
3	0,12 (0,01-0,22)	0,00 (0,00-0,00)	0,12 (0,00-0,37)	4,37 (1,69-7,05)
5	0,25 (0,08-0,42)	2,38 (0,00-6,99)	0,31 (0,00-0,75)	4,97 (2,06-7,87)
8	0,37 (0,13-0,61)	2,38 (0,00-6,99)	0,31 (0,00-0,75)	4,97 (2,06-7,87)

5.2 Các đặc tính dược động học

Được động học của epirubicin là tuyến tính trong khoảng liều dùng từ 60-150 mg/m² và độ thanh thải ra khỏi huyết tương không bị ảnh hưởng bởi tốc độ tiêm truyền và thời gian biểu dùng thuốc.

Phân bố

Sau khi đưa thuốc vào tĩnh mạch, epirubicin phân bố nhanh và rộng vào các mô. Tỷ lệ liên kết của epirubicin vào protein huyết tương (chủ yếu là vào albumin) là khoảng 77% và không chịu ảnh hưởng của nồng độ thuốc. Epirubicin còn tập trung trong hồng cầu. Nồng độ của thuốc này trong máu toàn phần là khoảng gấp 2 lần nồng độ trong huyết tương.

Chuyển hóa

Epirubicin bị chuyển hóa nhanh và rộng khắp ở gan và ở nhiều cơ quan và tế bào khác, kể cả hồng cầu.

Đã xác định được 4 con đường chuyển hóa chính của thuốc:

- (1) Khử nhóm ceton ở vị trí C-13 để tạo thành dẫn chất 13(S)-dihydro epirubicinol.
- (2) Phản ứng liên hợp của chất mẹ epirubicin và của epirubicinol với acid glucuronic.
- (3) Khử đi phần đường amino qua phản ứng thủy phân để tạo thành doxorubicin và doxorubicinol aglycon; và
- (4) Khử phần đường amino qua quá trình oxy hóa-khử để tạo thành 7-deoxy-doxorubicin aglycon và 7-deoxy-doxorubicinol aglycon. *In vitro*, epirubicinol có độc tính với tế bào, và hoạt tính này của epirubicinol bằng một phần mười hoạt tính của epirubicin. Vì nồng độ của epirubicinol trong huyết tương thấp hơn so với nồng độ của epirubicin chưa chuyển hóa, nên ít có khả năng đạt tới nồng độ đủ để có tác dụng độc với tế bào *in vivo*. Còn đối với các dẫn chất chuyển hóa khác của epirubicin thì không có hoạt tính cũng như độc tính gì đáng kể.

Thải trừ

Epirubicin và những dẫn chất chuyển hóa chính của thuốc này được đào thải qua mật, và một lượng ít hơn được đào thải qua nước tiểu. Tỷ lệ khối lượng ở hai đường đào thải trên thu được ở một bệnh nhân khi dùng thuốc đánh dấu phóng xạ là khoảng 60% lượng phóng xạ toàn phần thu hồi ở phân và ở nước tiểu (34% ở phân và 27% ở nước tiểu). Những số liệu này cũng thống nhất với các số liệu thu được ở 3 bệnh nhân có tắc nghẽn ngoài gan phải dẫn lưu qua da: trong trường hợp này thì có khoảng 35% liều dùng được thu hồi dưới dạng epirubicin hay các dẫn chất chủ yếu của nó ở mật, còn khoảng 20% thì qua nước tiểu trong 4 ngày sau khi dùng thuốc.

Được động học ở những nhóm đối tượng đặc biệt

Suy gan

Epirubicin được đào thải theo hai con đường: chuyển hóa ở gan và đào thải qua mật, và độ thanh thải giảm xuống ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan. Trong một nghiên cứu tìm hiểu ảnh hưởng của rối loạn chức năng gan tới được động học của epirubicin, các bệnh nhân có khối u rắn được chia làm 3 nhóm.

Nhóm 1 (n=22) gồm những bệnh nhân có AST (SGOT) trong huyết thanh cao hơn giới hạn trên của mức bình thường (trung bình 93 IU/L) và có nồng độ bilirubin trong huyết thanh ở mức bình thường (trung bình 0,5 mg/dL). Những bệnh nhân này được dùng epirubicin với liều từ 12,5 đến 90 mg/m². Những bệnh nhân thuộc nhóm 2 (n=8) thì có AST không bình thường (trung bình 175 IU/L) cũng như nồng độ bilirubin trong huyết thanh không bình thường (trung bình 2,7 mg/dL). Các bệnh nhân này được điều trị với epirubicin, liều dùng là 25 mg/m². Dược động học ở những bệnh nhân này được so sánh với dược động học ở nhóm bệnh nhân có nồng độ AST và bilirubin bình thường, dùng epirubicin với liều từ 12,5-120 mg/m². Kết quả là giá trị trung bình của độ thanh thải epirubicin khỏi huyết tương của người suy gan bị giảm đi so với ở những bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Đối với những bệnh nhân thuộc nhóm 1, mức độ giảm là khoảng 30%, còn đối với những bệnh nhân thuộc nhóm 2, mức độ giảm là khoảng 50%. Với những bệnh nhân suy gan nặng thì chưa có công trình nghiên cứu đánh giá vấn đề này (xem các Mục 4.2 và 4.4).

Suy thận

Không thấy có những ảnh hưởng có ý nghĩa trên dược động học của epirubicin và của dẫn chất chuyển hóa chủ yếu của epirubicin là epirubicinol ở những bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh < 5 mg/dL. Có gặp hiện tượng giảm độ thanh thải khỏi huyết tương tới 50% ở 4 bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh ≥ 5 mg/dL (xem các Mục 4.2 và 4.4). Vấn đề này ở các bệnh nhân thẩm tách máu chưa được nghiên cứu.

5.3 Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Epirubicin có tính gây đột biến, làm đứt các nhiễm sắc thể và gây ung thư trên động vật thí nghiệm.

6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1. Danh mục tá dược

Mỗi lọ bột pha tiêm chứa các tá dược sau: methyl *para*-hydroxybenzoat, lactose.

Mỗi ống dung môi pha tiêm chứa các thành phần sau: natri clorid, nước cất pha tiêm.

6.2. Tương kỵ

Không được trộn lẫn epirubicin với các thuốc khác. Epirubicin cũng không được tiếp xúc với bất kỳ một dung dịch có pH kiềm nào để tránh bị thủy phân. Không được trộn lẫn epirubicin với heparin, vì có tương kỵ về mặt hóa học và gây kết tủa.

6.3. Hạn dùng

Hạn dùng của bột đông khô: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng của dung môi: 48 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng của thuốc thành phẩm: 36 tháng

6.4. Điều kiện bảo quản

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C.

N/A2

Dung dịch đã pha chế ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và trong 48 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh ($+2^{\circ}\text{C}$ - $+8^{\circ}\text{C}$) (theo thông tin trên tờ hướng dẫn sử dụng lưu hành ở nước sở tại).

Đối với dung dịch pha sẵn để tiêm

Việc bảo quản các dung dịch tiêm trong tủ lạnh có thể gây nên sự hình thành một chất dạng gel. Chất dạng gel này nếu đưa ra bảo quản ở nhiệt độ phòng có kiểm soát (15°C - 25°C) và để cho cân bằng với nhiệt độ bên ngoài, thì sau tối đa là 2-4 giờ, sẽ trở lại thành một dung dịch có độ nhớt thấp cho đến dung dịch lỏng.

6.5. Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói

Hộp 1 lọ chứa 10 mg bột đông khô pha tiêm và 1 ống chứa 5 mL dung môi. Lọ thủy tinh có nút cao su và vòng gắn kín bằng nhôm. Ống tiêm được làm bằng thủy tinh trong suốt.

6.6. Các thận trọng đặc biệt khi xử lý và loại bỏ thuốc

Pha chế dung dịch để tiêm tĩnh mạch từ bột thuốc đông khô

Hòa tan bột thuốc trong dung dịch natri clorid trong nước pha tiêm. Do lọ đựng thuốc bên trong có áp suất âm, nên phải làm giảm thiểu sự tạo thành các hạt nhỏ dạng khí dung mỗi khi hòa tan, đặc biệt phải cẩn thận khi chọc kim tiêm vào. Cần tránh hít phải khí dung này khi hòa tan thuốc.

Phải dùng epirubicin trong vòng 24 giờ kể từ lần đầu tiên chọc kim tiêm vào nút cao su. Phải loại bỏ dung dịch không dùng tới.

Các biện pháp dự phòng

Do thuốc có độc tính, nên khuyến cáo những biện pháp dự phòng sau đây:

- Các nhân viên phải được huấn luyện kỹ thuật tốt trong việc pha loãng bột thuốc thành dung dịch tiêm và có thao tác tốt.
- Các nhân viên nữ mang thai không được làm việc với loại thuốc này.
- Các nhân viên thao tác với epirubicin phải có những phương tiện bảo vệ: kính bảo hộ, áo choàng, găng tay và khẩu trang dùng một lần.
- Có một khu thiết kế riêng dành để pha loãng thuốc (tốt nhất là nơi có hệ thống dẫn lưu khí từng lớp); bề mặt nơi pha chế, nền và tường cần được che phủ bằng nhựa dùng một lần, giấy thấm dùng một lần.
- Mọi đồ vật, dụng cụ dùng trong việc hòa tan, pha chế, tiêm thuốc, cọ rửa, kể cả găng tay phải được bỏ vào những túi đựng chất thải loại nguy hiểm và bỏ vào lò đốt thiêu hủy ở nhiệt độ cao.
- Nếu đánh đổ thuốc hoặc rò rỉ thuốc ra ngoài, phải xử lý bằng dung dịch natri hypoclorid (chứa 1% clo tự do), tốt nhất là ngâm trong dung dịch này trước, sau đó rửa lại bằng nước.
- Tất cả những dụng cụ, khăn lau dùng khi xử lý thuốc bị đánh đổ hay rò rỉ phải hủy như đã hướng dẫn ở trên.

Handwritten signature

LPD Title: Epirubicin hydrochloride

LPD date: Feb 14, 2017

Country: Vietnam

Reference CDS version: 6.0 Reference CDS date: March 06, 2014

Reference UK SPC dated: Jan, 2016

- Nếu da bị tiếp xúc với thuốc, phải rửa thật kỹ phần da bị tiếp xúc đó với xà phòng và nhiều nước hoặc dung dịch natri bicarbonat. Tuy nhiên, cần nhớ không được cọ rửa chỗ da đó bằng bàn chải.
- Nếu thuốc dây vào mắt, kéo mi mắt bị dây thuốc lên và rửa mắt với thật nhiều nước trong thời gian ít nhất là 15 phút. Sau đó đưa đến bác sĩ để khám mắt.
- Chú ý rửa ngay tay sau khi tháo găng tay ra.

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất.

Nhà sản xuất: Actavis Italy S.p.A. - Via Pasteur, 10 - 20014 Nerviano (MI), Ý.

® Nhãn hiệu đã đăng kí

LPD date: February 14, 2017

Reference CDS date: March 06, 2014

Reference UK SPC date: Jan, 2016

